

# Vitamina D e asma brônquica

## *Vitamin D and bronchial asthma*

Data de receção / Received in: 21/01/2013

Data de aceitação / Accepted for publication in: 31/03/2013

Rev Port Imunoalergologia 2013; 21 (2): 81-89

Carmelita Ribeiro, Beatriz Tavares, António Segorbe Luís

Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

### RESUMO

A deficiência de vitamina D é actualmente reconhecida como pandémica e de causa multifactorial. Tem emergido um crescente número de estudos acerca dos efeitos adversos da deficiência da vitamina D e sua associação com várias patologias, tais como a asma brônquica. Existem poucos estudos que tenham avaliado directamente o papel da vitamina D na asma, mas existe literatura crescente que relaciona indirectamente esta vitamina com mecanismos da doença. Os múltiplos estudos decorridos até à data atribuíram importância à vitamina D na asma, através da sua possível intervenção multifacetada nos mecanismos da doença. Assim, actualmente reconhece-se que a vitamina D: Intervém no crescimento e maturação do pulmão fetal; O aporte pré-natal aumentado desempenha um papel protector na sibilância em crianças pequenas; Em níveis séricos normais atenua os episódios de sibilância através da intervenção na regulação de proteínas antimicrobianas ou através dos seus múltiplos efeitos imunitários; A presença de níveis séricos diminuídos associa-se a maior risco de exacerbações de asma; Pode desempenhar um efeito terapêutico nos doentes asmáticos resistentes aos corticosteróides.

**Palavras-chave:** asma brônquica, vitamina D.

### ABSTRACT

*Vitamin D deficiency is now recognized as pandemic and with multifactorial causes. A growing number of studies on the adverse effects of vitamin D deficiency and its association with various pathologies, including bronchial asthma, has emerged. There are few studies that have evaluated the direct role of vitamin D in asthma, but there is increasing evidence that indirectly relates this vitamin with disease mechanisms. Many studies to date have attributed a role to vitamin D in asthma through many possible multifaceted interventions in the disease mechanisms. Thus, it is now acknowledged that vitamin D: Is involved in fetal lung growth and maturation; Higher prenatal intakes have a protective role against wheezing in small children; Normal serum levels reduce episodes of wheezing through its role in regulation of antimicrobial proteins or through its multiple immune effects; The presence of lower levels is associated with increased risk of asthma exacerbations; May have a therapeutic effect in patients with asthma resistant to corticosteroids.*

**Keywords:** Bronchial asthma, vitamin D.

## INTRODUÇÃO

A vitamina D é um nutriente vital e não existe de forma abundante nos alimentos consumidos, sendo as suas fontes alimentares restritas, tais como alguns peixes oleosos (salmão, cavala, sardinha), alguns óleos de peixe (óleo de fígado de bacalhau), gema de ovo e vísceras como o fígado. Habitualmente, a maior quantidade de vitamina D ingerida provém de alimentos com adição deste componente (leite, alguns cereais, sumo de laranja, alguns iogurtes, margarina, etc.) e suplementos vitamínicos. A necessidade alimentar desta vitamina é escassa devido à capacidade fotossintética da pele humana através da irradiação solar UV-B. A molécula 7-deidrocolesterol (previtamina D<sub>3</sub>) está distribuída na pele e após exposição solar converte-se em previtamina D<sub>3</sub>, que após isomerização térmica se transforma em vitamina D<sub>3</sub>. Esta molécula sofre hidroxilação no fígado passando a 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (25[OH]D<sub>3</sub>), a qual sofre nova hidroxilação no rim para a sua forma biologicamente activa: a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (1,25 [OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)<sup>1,2</sup> (Figura 1). A 25-hidroxivitamina D é o principal metabolito circulante da Vitamina D, reflectindo o aporte pela síntese cutânea e ingestão alimentar, sendo

o seu valor a medida de referência do nível sérico desta vitamina no organismo. Os factores determinantes deste nível são: a exposição ao sol e o tempo passado no exterior, a dieta e uso de suplementos, a latitude, a estação do ano, a idade, a coloração da pele, a sua capacidade de síntese relacionada com a idade e a sua cobertura (roupa, protector solar). De um modo geral, os níveis de vitamina D desejados ou suficientes situam-se entre 30 a 40 ng/ml (75 a 100 nmol/l); insuficientes se estão entre 21 a 29 ng/ml (51 a 74 nmol/l) e deficientes quando inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/l). Os níveis ideais são ainda desconhecidos, sugerindo-se valores superiores a 40 ng/ml (100 nmol/l). A intoxicação por vitamina D habitualmente não ocorre, até concentrações de 150 ng/ml (375 nmol/l) e a irradiação solar UV-B excessiva não causa intoxicação vitamínica porque a vitamina D<sub>3</sub> excedente e a previtamina D<sub>3</sub> são fotolizadas em fotoprodutos biologicamente inactivos. Assume-se que as crianças têm uma necessidade desta vitamina igual aos adultos, embora haja escassez de estudos comparativos<sup>1,2</sup>.

Durante a última década, realizaram-se grandes progressos no estudo da vitamina D, que ultrapassaram largamente o conceito primário da sua importância na preven-

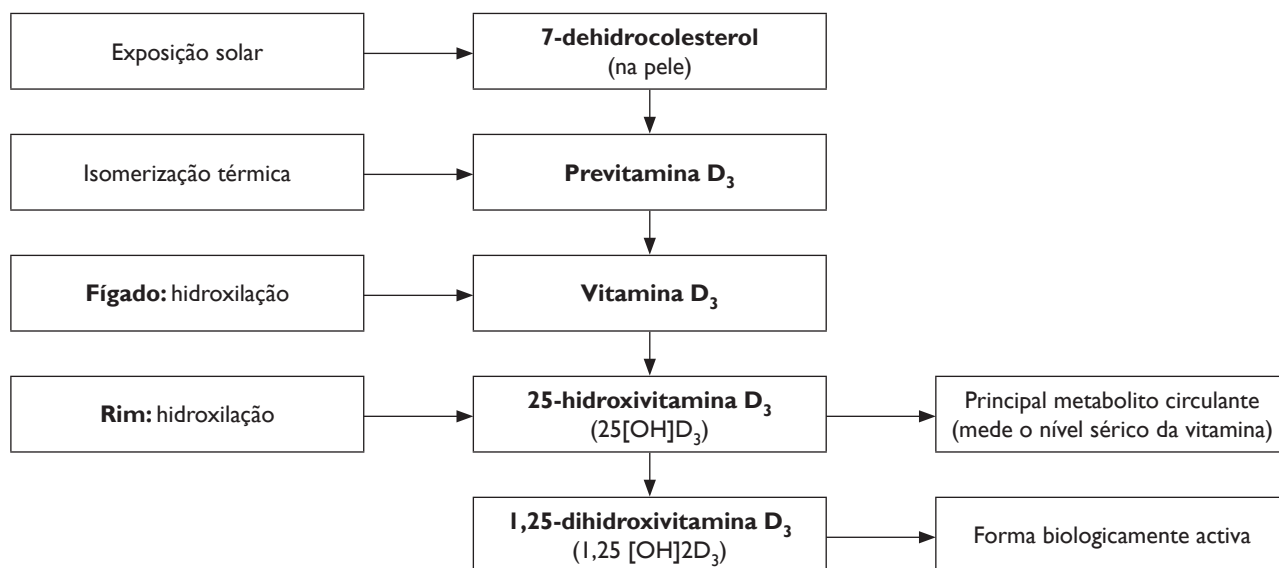


Figura 1. Representação esquemática da síntese cutânea de vitamina D

ção do raquitismo nas crianças, com escassa relevância fisiológica nos adultos. Contudo, a deficiência de vitamina D além do raquitismo infantil, precipita e exacerba a osteopenia, a osteoporose, as fracturas nos adultos e causa osteomalacia<sup>1</sup>. Ultimamente, um crescente número de estudos tem atribuído efeitos imunológicos à vitamina D, conferindo-lhe um possível papel na prevenção ou tratamento de doenças autoimunes, hipertensão, neoplasias e doenças infecciosas<sup>1-4</sup>.

Nos últimos anos, estudos epidemiológicos têm revelado a existência de deficiência de vitamina D, documentada em várias populações por todo o mundo, incluindo crianças<sup>1,5</sup>, apesar da sua adição aos alimentos (nos países ocidentais), da existência de suplementos vitamínicos e em áreas geográficas com maior exposição solar. Nos Estados Unidos, a deficiência de vitamina D tem sido reportada em cerca de 36% dos adultos jovens saudáveis, em até 57% dos doentes internados e em percentagens ainda superiores na Europa<sup>1</sup>. Nos Estados Unidos outros estudos têm demonstrado que esta deficiência está a aumentar, mais nas populações do Norte<sup>1,6</sup>, atribuindo-se a alterações, nas últimas décadas, nos hábitos alimentares e no estilo de vida ocidental, com alteração da realização de actividades no exterior para actividades decorridas durante mais tempo no interior dos edifícios. Estima-se que a população dos Estados Unidos passa, em média, 93% do seu tempo dentro de casa<sup>7</sup>.

Neste contexto tem emergido um crescente número de estudos acerca dos efeitos adversos da deficiência de vitamina D e a sua associação a várias patologias, nomeadamente a asma brônquica. A asma e as doenças alérgicas constituem um importante problema de saúde pública, uma vez que a alergia respiratória continua a ser a doença crónica mais comum da infância e uma das principais causas de morbilidade nas crianças, cuja prevalência predomina no Ocidente e em países industrializados. Pensa-se que a deficiência de vitamina D talvez possa explicar uma parte deste padrão<sup>8,9</sup>. Estudos sugerem que a suplementação de vitamina D a doentes asmáticos, com concentrações reduzidas desta vitamina, pode prevenir o desenvolvi-

to de asma, reduzir o risco e as consequências da doença e melhorar a resposta aos corticosteróides<sup>9</sup>. Actualmente existem poucos estudos com avaliação directa do papel da vitamina D na asma, mas existem cada vez mais estudos que relacionam indirectamente esta vitamina com mecanismos da doença.

## GENÉTICA

As primeiras evidências, implicando a intervenção da vitamina D na asma, provieram de estudos de análise de eventuais associações entre genética e asma em humanos. Os primeiros estudos evidenciaram uma associação significativa entre polimorfismos no gene receptor da vitamina D e asma<sup>10,11</sup>. Estudos posteriores não encontraram esta associação significativa, embora tivessem incluído menos participantes<sup>12,13</sup>. Mais recentemente, *Vijst et al.* verificaram que variações genéticas em outros genes, além do gene receptor da vitamina D, envolvidos nas vias de metabolização e sinalização da vitamina D apareciam mais frequentemente em crianças asmáticas<sup>14</sup>.

Estudos em ratos mostraram que se o receptor da vitamina D não está presente, o rato não desenvolve asma experimental<sup>15</sup> e que a expressão deste receptor é necessária para a indução de inflamação pulmonar<sup>16</sup>. Alguns estudos realizados em tecidos humanos, com a utilização de técnicas *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) e *western blot*, verificaram que o receptor da vitamina D está presente nas células do músculo liso brônquico e que a expressão de vários genes é regulada nestas células após estimulação da vitamina D, incluindo genes previamente implicados na predisposição para a patogénese da asma<sup>17</sup>. Da análise dos dados recolhidos é possível elaborar diferentes cenários biológicos pelos quais o receptor da vitamina D se pode associar à asma, incluindo a contração do músculo liso, inflamação, regulação de corticosteróides e prostaglandinas. Análises mais detalhadas sugerem uma rede de regulação génica com importância funcional para a circulação, crescimento, proliferação e morte celu-

lares, fenómenos que intervêm na remodelação das vias aéreas que ocorre em alguns asmáticos. Assim, a intervenção genética da vitamina D na asma é provavelmente complexa, sendo necessários mais estudos para clarificar.

## INFECCÕES

O papel das infecções no desenvolvimento da asma continua a ser debatido. Foi aventada a hipótese de que a diminuição do agregado familiar, condicionando uma menor exposição a infecções e produtos microbianos, tenha conduzido a um aumento da asma e alergias<sup>18</sup>. No entanto, os vírus respiratórios são potentes desencadeantes de exacerbações de asma e as infecções respiratórias virais na primeira infância foram associadas ao desenvolvimento de asma<sup>19</sup>. Parece que os asmáticos não possuem um risco maior de desenvolver infecções, mas possuem um risco maior de apresentar sintomas mais graves com estas infecções<sup>20</sup>. Provavelmente, factores do hospedeiro determinam quem desenvolve asma como consequência de infecções virais e o nível sérico de vitamina D é um dos factores que pode mediar este risco. Maiores níveis de vitamina D estão provavelmente associados a um menor risco de exacerbações graves através de múltiplos mecanismos. Sabe-se que a vitamina D induz a produção de proteínas antimicrobianas, como a catelicidina, que possui efeitos bacterianos e antivirais, e a defensina  $\beta$ -4, conferindo uma melhor resposta às infecções respiratórias<sup>21,22</sup>. Demonstrou-se que a indução destas proteínas ocorre no epitélio das vias aéreas. Além disso, a vitamina D pode modular a resposta inflamatória às infecções virais, uma vez que as células epiteliais das vias aéreas expostas à vitamina D produzem menos citocinas inflamatórias do que as células não expostas quando infectadas com vírus<sup>23</sup>.

Brehm *et al.* estudaram a relação entre os níveis séricos de vitamina D e exacerbações graves de asma, em crianças, num ensaio clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, o *Childhood Asthma Management Program (CAMP)*. No total, 1041 crianças com asma persistente ligeira a moderada no momento

da admissão foram randomizadas para receberem tratamento inalatório com budesonido, nedocromil ou placebo, e  $\beta$ -agonista quando necessário. De entre o total de participantes, 1024 crianças realizaram o doseamento de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> no momento de inclusão no estudo. Os participantes foram acompanhados por um período médio de 4,3 anos, no qual se avaliou a probabilidade de hospitalização ou recurso ao serviço de urgência por exacerbação grave de asma. Como resultado, verificaram que 35% dos participantes apresentavam insuficiência de vitamina D (nível  $\leq 30$  ng/ml) e esta insuficiência associou-se a maior probabilidade de hospitalização ou recurso ao serviço de urgência. Contudo, o estudo não revela a via pela qual este resultado é obtido, uma vez que não foram realizadas medições seriadas dos níveis de vitamina D ao longo do tempo para verificar a sua importância no resultado obtido. Embora níveis mais elevados de vitamina D possam não prevenir a ocorrência de infecções nem o número de exacerbações, podem permitir melhorar o controlo destas infecções e diminuir as respostas inflamatórias, resultando em doença menos grave e menos sequelas das infecções virais, assim como no reforço da resposta à terapêutica com corticosteróides inalados<sup>21</sup>.

Num ensaio clínico realizado com crianças japonesas em idade escolar, a suplementação diária de vitamina D<sub>3</sub> oral com 1200 UI, durante 4 meses, reduziu a incidência de *Influenza A* comparada com placebo<sup>24</sup>. Num outro ensaio clínico, a suplementação de vitamina D mostrou diminuir a incidência de infecções respiratórias em 208 mulheres negras<sup>25</sup>. No *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* verificou-se um maior risco de infecção do trato respiratório superior naqueles indivíduos com níveis de 25 (OH)D<sub>3</sub>  $< 10$  ng/ml comparativamente àqueles com níveis  $\geq 30$  ng/ml e esta associação foi mais forte entre os indivíduos asmáticos<sup>26</sup>.

## EFEITOS NO SISTEMA IMUNE

Receptores e enzimas metabólicas da vitamina D foram identificados em células do sistema imunitário, nomeada-

mente células T<sup>27</sup>, células B activadas<sup>28</sup> e células dendríticas<sup>29</sup>. Em modelos de murino, a vitamina D pode induzir alteração do equilíbrio entre as citocinas Th1 e Th2 com desvio para Th2<sup>30</sup>. Em várias experiências, após tratamento com 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> observou-se diminuição da secreção de interleucina (IL)-2 e interferão gama (IFN-γ) (Th1) e aumento de IL-4 (Th2)<sup>30,31</sup>. Verifica-se que a vitamina D pode apresentar um duplo efeito, quer no reforço, quer na supressão da resposta alérgica Th2 em modelos de murino<sup>30</sup>. Num modelo de murino *in vivo* com asma Th2 dependente, a vitamina D demonstrou efeitos intensos na regulação das respostas inflamatórias e reduziu a produção de IL-4 no lavado broncoalveolar<sup>32</sup>. A integração destes efeitos distintos parece relacionar-se com o *timing* e cronicidade da administração de vitamina D em relação à sensibilização. Ratos que foram expostos a radiação UV-B, previamente à sensibilização intraperitoneal, revelaram menor reactividade e respostas celulares das vias aéreas aos alérgenos<sup>33</sup>. Em células humanas, a vitamina D tem a capacidade de inibir as respostas Th1 e Th2<sup>34</sup>.

Além dos efeitos nas respostas Th1 e Th2, a vitamina D promove a indução das células T reguladoras<sup>21,35</sup>, conduzindo à expressão de citocinas potencialmente inibitórias, como a IL-10 (potente citocina anti-inflamatória das células epiteliais das vias aéreas) e o factor de transformação do crescimento beta (TGF-β), assim como à capacidade de inibir a activação antigénio específico da célula T<sup>21,36</sup>. Estes efeitos da vitamina D no sistema imunitário fundamentam o seu papel regulador e parecem decorrer de um modelo intracelular organizado com vias de sinalização com linfócitos e células apresentadoras de antigénio, em que a IL-10 e o TGF-β são os intervenientes mais importantes<sup>37</sup>.

Directamente relevante para a asma é um outro mecanismo proposto em que a vitamina D parece possuir um papel terapêutico na resistência aos corticosteróides, aumentando a resposta a estes fármacos através da indução de IL-10. Este facto é suportado por um estudo onde se recolheram células T CD4<sup>+</sup> do sangue periférico de doentes asmáticos sensíveis e de doentes asmáticos resis-

tentes aos corticosteróides e foi administrada vitamina D. A secreção de IL-10 a partir das células T reguladoras possibilitou a reversão da resistência aos corticosteróides, aumentando a sua resposta terapêutica<sup>38</sup>. Configura-se um potencial papel terapêutico da vitamina D na asma, em particular na asma resistente aos corticosteróides. Um estudo subsequente demonstrou que a vitamina D combinada com a fluticasona modula a secreção de quimiocinas pró-inflamatórias no músculo liso das vias aéreas, demonstrando-se o efeito anti-inflamatório directo da vitamina D nas células musculares lisas humanas das vias aéreas<sup>39</sup>.

Um papel adicional proposto à vitamina D na asma alérgica parece ser a potenciação dos efeitos da imunoterapia alérgica. Num modelo animal de asma alérgica, a co-administração de vitamina D e imunoterapia específica inibiu significativamente a hiperreactividade brônquica, quando a imunoterapia isolada não o conseguiu e potenciou a redução de níveis de IgE específica, eosinofilia das vias aéreas e citocinas Th2<sup>40</sup>.

## EFEITOS NO DESENVOLVIMENTO E FUNÇÃO DO PULMÃO

O desenvolvimento pulmonar inicia-se *in utero* e continua através dos primeiros anos de vida. Durante a maturação pulmonar fetal, o epitélio alveolar sofre profundas modificações que compreendem a diferenciação de pneumócitos tipo II, o desaparecimento do glicogénio e a síntese de surfactante, preparando deste modo o epitélio pulmonar para as trocas gasosas após o nascimento. Estudos em pulmão fetal de rato identificaram os pneumócitos tipo II como alvo da acção da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e demonstraram a importância da vitamina D na maturação pulmonar e produção de surfactante<sup>41,42</sup>. A produção de surfactante já foi também confirmada em humanos<sup>43</sup>. Além destes efeitos, a vitamina D também parece apresentar efeitos no crescimento e desenvolvimento pulmonares. Um estudo em ratos com 50 dias de vida, nascidos de mães

privadas de vitamina D na dieta revelou significativa diminuição da *compliance pulmonar*, comparativamente a ratos nascidos de mães cuja dieta foi suplementada com vitamina D, sugerindo que as perturbações no desenvolvimento pulmonar ocorreram nos ratos com deficiência de vitamina D<sup>44</sup>. Existem evidências em humanos desta interferência no desenvolvimento pulmonar e em idade gestacional tão precoce como as 14 semanas<sup>45</sup>.

Num estudo realizado nos Estados Unidos foi verificada uma associação entre os níveis séricos de vitamina D e a função pulmonar em adultos da população geral, pois os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D relacionaram-se positivamente com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV<sub>1</sub>) e a capacidade vital forçada (FVC)<sup>46</sup>. Em crianças, um estudo recente revelou que as concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D se correlacionavam positivamente com o FEV<sub>1</sub> e a relação FEV<sub>1</sub>/FVC e inversamente com o uso de corticosteróides inalados, orais e a sua dose total<sup>47</sup>.

## VITAMINA D E DESENVOLVIMENTO DE ASMA

Atendendo aos efeitos reconhecidos à vitamina D no desenvolvimento do sistema imunitário e do pulmão é pertinente conjecturar que um adequado nível sérico de vitamina D possa prevenir o desenvolvimento de asma nas crianças. As grávidas e mães a amamentar, assim como os seus recém-nascidos têm um risco acrescido de deficiência de vitamina D. Num estudo de Lee *et al.* elaborado no *Boston Medical Center* foi documentado que, no período imediato pós-parto, 50% das mães e 65% dos seus recém-nascidos apresentavam deficiência de vitamina D, com níveis séricos abaixo de 30 nmol/l, apesar da maioria das mães estar a tomar vitaminas pré-natais. Demonstrou-se uma forte correlação positiva entre os níveis plasmáticos materno e do lactente, evidenciando que os níveis de vitamina D do filho são dependentes dos níveis de vitamina D maternos. Este aspecto é importante na prevenção primária da asma se considerarmos possíveis influências no

período pré-natal. Além deste aspecto, pode representar também um importante factor de risco para o desenvolvimento de raquitismo nas crianças, sobretudo de raça negra<sup>48</sup>.

A deficiência de vitamina D *in utero* e na primeira infância parece associar-se a um risco aumentado de asma. Em dois estudos realizados em grupos de pares mãe-filho, um em Boston por Camargo *et al.* com 1194 pares e outro em Aberdeen (Escócia) por Devreux *et al.* com 1212 pares demonstrou-se que a ingestão materna aumentada de vitamina D se associou a uma menor frequência de sibilância na primeira infância<sup>49,50</sup>. Outro estudo na Finlândia por Erkkola *et al.* com 1669 pares mãe-filho também corroborou que uma maior ingestão de vitamina D durante a gravidez se associou a um menor risco de asma nas crianças até aos 5 anos de idade. Adicionalmente, este estudo encontrou um efeito protector na rinite alérgica<sup>51</sup>. Contudo, paradoxalmente outros estudos têm obtido resultados diferentes, tal como Camargo *et al.* verificaram numa amostra de 922 crianças na Nova Zelândia, em que não houve associação entre as concentrações de 25-hidroxivitamina D do cordão umbilical e o início de asma até aos 5 anos de idade<sup>52</sup>. Em Inglaterra, Gale *et al.* dosearam os níveis circulantes de vitamina D em 596 grávidas e concluíram que níveis mais elevados de vitamina D durante a gravidez estavam associados a um aumento do risco de eczema até aos 9 meses e de asma até aos 9 anos de idade. Salienta-se, contudo, que não foi feito um ajustamento da análise para possíveis factores confusionais e que ocorreu uma grande redução da amostra inicial durante o seguimento clínico, com 74% de crianças examinadas aos nove meses e 30% aos 9 anos<sup>53</sup>.

Como a vitamina D demonstrou induzir células apresentadoras de antígeno tolerogénicas, como as células dendríticas, era importante investigar se o potencial efeito protector pré-natal da vitamina D na alergia é mediado através destes mecanismos. Um estudo de RoCHAT *et al.* colocou a hipótese de que a suplementação pré-natal de vitamina D poderia induzir células dendríticas tolero-

génicas ao nascimento. Para esse efeito quantificaram os níveis de expressão génica de *immunoglobulin-like transcripts* (ILT) 3 e 4 (ILT3 e ILT4), através da medição do ARNm, em amostras de sangue do cordão de recém-nascidos, cujas mães fizeram suplementação de vitamina D. ILT3 e ILT4 são receptores inibidores regulados pelas células dendríticas tolerogénicas e são biomarcadores de activação destas células. A sua expressão resulta na inibição da activação do factor nuclear KB, um factor de transcrição principal para as respostas inflamatórias. As células dendríticas tolerogénicas promovem a formação de células T reguladoras e tornam as células T *naïve* anérgicas, sendo incapazes de responder. Os autores verificaram que a suplementação de vitamina D materna durante a gravidez resultou num aumento da expressão génica de ILT3 e ILT4, pelo que a vitamina D poderá promover o desenvolvimento de respostas imunes tolerantes<sup>54</sup>.

## IMPORTÂNCIA DE OUTRAS VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS

O actual padrão dietético caracteriza-se pela redução do consumo de frutas e vegetais, e esta modificação coincidiu com o aumento de asma e alergias. É pertinente questionar se a diminuição da ingestão de antioxidantes aumenta a susceptibilidade a estas doenças. Vários estudos em adultos encontraram uma associação positiva entre os antioxidantes e a função pulmonar, havendo menos evidências disponíveis em crianças<sup>55-58</sup>. O aumento do consumo de frutas e vegetais associou-se a valores superiores de FEV<sub>1</sub><sup>56-59</sup> e a menos sibilância e asma<sup>60</sup>. Uma maior ingestão materna de antioxidantes relacionou-se com um menor risco de qualquer episódio de sibilância e sibilância persistente até aos dois anos de idade<sup>61</sup>. A asma na infância parece, em parte, uma doença da deficiência de vitaminas lipossolúveis durante a gravidez. A ingestão de maior quantidade de vitamina E associou-se a concentrações menores de IgE sérica e a menor frequência de sensibilização alérgica<sup>61</sup>.

## CONCLUSÕES

Devido aos factores potencialmente confusionais é necessária a realização de mais ensaios clínicos, desenhados com o objectivo de responder às questões actuais de modo indubitável. É crucial determinar o nível adequado de vitamina D para a óptima função do sistema imunitário. São sobretudo importantes, os estudos pré-natais que avaliam os efeitos da vitamina D na ocorrência de asma.

No estado do conhecimento actual, o papel da vitamina D na asma parece uma verdade promissora e não apenas uma panacea. Se os estudos futuros forem bem sucedidos, a vitamina D constituirá, para a asma um potencial recurso acessível, seguro, importante e fácil para a prevenção primária e modificação da prevalência da doença.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflito de interesses:** Nenhum.

*Contacto:*

Carmelita Ribeiro

Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Praceta Professor Mota Pinto

3000-075 Coimbra

E-mail: carmelitaribeiro@gmail.com

## REFERÊNCIAS

1. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:353-73.
2. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1080-6.
3. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type I diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:362-71.
4. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96:252-61.

5. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:187-92.
6. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009; 169:626-32.
7. US Environmental Protection Agency. Report to Congress on indoor air quality, volume II: assessment and control of indoor air pollution, Report No. EPA 400-1-89-001C. Edited by Washington, DC: EPA; 1989.
8. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1031-5.
9. Ginde AA, Sutherland ER. Vitamin D in asthma: Panacea or true promise? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:59-60.
10. Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, Lake S, Lange C, Wjst M, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1057-65.
11. Poon AH, Laprise C, Lemire M, Montpetit A, Sinnett D, Schurr E, et al. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:967-73.
12. Vollmert C, Illig T, Altmüller J, Klugbauer S, Loesgen S, Dumitrescu L, et al. Single nucleotide polymorphism screening and association analysis: exclusion of integrin beta 7 and vitamin D receptor (chromosome 12q) as candidate genes for asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1841-50.
13. Wjst M. Variants in the vitamin D receptor gene and asthma. *BMC Genet* 2005; 6:2.
14. Wjst M, Altmüller J, Fauss-Kessler T, Braig C, Bahnweg M, André E. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway. *Respir Res* 2006; 7:60.
15. Wittke A, Weaver V, Mahon BD, August A, Cantorna MT. Vitamin D receptor-deficient mice fail to develop experimental allergic asthma. *J Immunol* 2004; 173:3432-6.
16. Wittke A, Chang A, Froicu M, Harandi OF, Weaver V, August A, et al. Vitamin D receptor expression by the lung micro-environment is required for maximal induction of lung inflammation. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460:306-13.
17. Bossé Y, Maghni K, Hudson TJ. 1alpha,25-dihydroxy-vitamin D3 stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes. *Physiol Genomics* 2007; 29:161-8.
18. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 (Suppl 1):S2-10.
19. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:667-72.
20. Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and nonasthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; 359:831-4.
21. Brehm JM, Schuermann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:52-8.
22. Herr C, Shaykhi R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7:1449-61.
23. Handsdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol* 2010; 184:965-74.
24. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1255-60.
25. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007; 135:1095-6.
26. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384-90.
27. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive cells. *J Cell Biochem* 2003; 89:922-32.
28. Heine G, Anton K, Henz BM, Worm M. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits anti-CD40 plus IL-4 mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol* 2002; 32:3395-404.
29. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:437-41.
30. Matheu V, Back O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:585-92.
31. Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:3385-9.
32. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur J Immunol* 2004; 34:1068-76.
33. McGlade JP, Gorman S, Zosky GR, Larcombe AN, Sly PD, Finlay-Jones JJ, et al. Suppression of the asthmatic phenotype by ultraviolet



- B-induced, antigen-specific regulatory cells. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1267-76.
34. Pichler J, Gerstmayr M, Szepefalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells. *Pediatr Res* 2002; 52:12-8.
  35. Gregori S, Giarratana N, Smirolto S, Uskokovic M, Adorini L. A 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D $_3$  analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51:1367-74.
  36. Chatenoud L, Salomon B, Bluestone JA. Suppressor T cells – they're back and critical for regulation of autoimmunity! *Immunol Rev* 2001; 182:149-63.
  37. Griffin MD, Xing N, Kumar R. Vitamin D and its analogs as regulators of immune activation and antigen presentation. *Annu Rev Nutr* 2003; 23:117-45.
  38. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, Peek E, Urry Z, Richards DF, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006; 116:146-55.
  39. Banerjee A, Damera G, Bhandare R, Gu S, Lopez-Boado Y, Panettieri R Jr, et al. Vitamin D and glucocorticoids differentially modulate chemokine expression in human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2008; 155:84-92.
  40. Taher YA, van Esch BC, Hofman GA, Henricks PA, van Oosterhout AJ. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D $_3$  potentiates the beneficial effects of allergen immunotherapy in a mouse model of allergic asthma: role for IL-10 and TGF- $\beta$ . *J Immunol* 2008; 180:5211-21.
  41. Marin L, Dufour ME, Nguyen TM, Tordet C, Garabedian M. Maturation changes induced by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D $_3$  in type II cells from fetal rat lung explants. *Am J Physiol* 1993; 265:L45-52.
  42. Marin L, Dufour ME, Tordet C, Nguyen TM. 1,25(OH) $_2$ D $_3$  stimulates phospholipid biosynthesis and surfactant release in fetal rat lung explants. *Biol Neonate* 1990; 57:257-60.
  43. Rehan VK, Torday JS, Peleg S, Gennaro L, Vouros P, Padbury J, et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D $_3$ , a natural metabolite of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy vitamin D $_3$ : production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Mol Genet Metab* 2002; 76:46-56.
  44. Gaultier C, Harf A, Balmain N, Cuisinier-Gleizes P, Mathieu H. Lung mechanics in rachitic rats. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:1108-10.
  45. Brun P, Dupret JM, Perret C, Thomasset M, Mathieu H. Vitamin D-dependent calcium-binding proteins (CaBPs) in human fetuses: comparative distribution of 9K CaBP mRNA and 28K CaBP during development. *Pediatr Res* 1987; 21:362-7.
  46. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 128:3792-8.
  47. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:995-1000.
  48. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr* 2007; 46:42-4.
  49. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:788-95.
  50. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martin-dale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:853-9.
  51. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Maternal Vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:875-82.
  52. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011; 127:180-7.
  53. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:68-77.
  54. Rochat MK, Ege MJ, Plabst D, Steinle J, Bitter S, Braun-Fahrlander C, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy increases gene expression of ILT3 and ILT4 in cord blood. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:786-94.
  55. Britton JR, Pavord ID, Richards KA, Knox AJ, Wisniewski AF, Lewis SA, et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151:1292-3.
  56. Dow L, Tracey M, Villar A, Coggon D, Margetts BM, Campbell MJ, et al. Does dietary intake of vitamins C and E influence lung function in older people? *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154:1401-4.
  57. Hu G, Cassano P. Antioxidant nutrients and pulmonary function: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Epidemiol* 2000; 151:975-81.
  58. McKeever TM, Lewis SA, Smit HA, Burney P, Cassano PA, Britton J. *Respir Res* 2008; 9:67.
  60. Forastiere F, Pistelli R, Sestini P, Fortes C, Renzoni E, Rusconi F, et al. Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children. SIDRIA Collaborative Group, Italy (Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and the Environment). *Thorax* 2000; 55:283-8.
  61. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA Jr, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illness in children at 2y of age. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:903-11.
  62. Fogarty A, Lewis S, Weiss ST, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet* 2000; 356:1573-4.